

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

**SINGULARIDAD MORFOFUNCIONAL DEL ACINO
HEPÁTICO EN CONDICIONES NORMALES Y
PATOLÓGICAS**

HEPATIC ACINUS MORPHO-FUNCTIONAL
UNIQUENESS IN NORMAL AND PATHOLOGICAL
CONDITIONS

Autora: MARÍA CALVO GUTIÉRREZ

Directores: ÍÑIGO CASAFONT PARRA
VÍCTOR JACINTO OVEJERO GÓMEZ

Santander, junio 2025

ÍNDICE

1. OBJETIVOS.....	3
2. METODOLOGÍA	3
3. INTRODUCCIÓN	4
3.1. Anatomía macroscópica del hígado	4
3.2. Unidades funcionales hepáticas	6
3.3. Histología funcional hepatocitaria	7
3.4. Adaptación morfofuncional del hepatocito en las zonaciones	10
3.4.1. Metabolismo glucídico	11
3.4.2. Metabolismo lipídico y secreción biliar	12
3.4.3. Metabolismo de aminoácidos y amonio.....	12
3.4.4. Metabolismo energético y fosforilación oxidativa.....	13
3.4.5. Metabolismo xenobiótico	13
3.4.6. Regulación de la zonación hepática.....	13
4. RESULTADOS	14
5. DISCUSIÓN	17
6. CONCLUSIONES	18
7. BIBLIOGRAFÍA	19
8. AGRADECIMIENTOS.....	23

RESUMEN

El hígado es un órgano clave para la homeostasis del organismo con una actividad metabólica distribuida de forma zonal en el acino hepático. Su organización estructural se define por el gradiente de oxígeno recibido y una acción metabólica basada en su expresión enzimática. Su relación de proximidad con los ejes venosos establece las mayores diferencias. La zonación circundante a las áreas portales presenta mayor actividad en la gluconeogénesis, beta-oxidación y síntesis proteica mientras que la adyacente a la vena centrolobulillar está más especializada en la glucólisis, lipogénesis y metabolismo xenobiótico.

La morfología y distribución de orgánulos del hepatocito expresa una adaptación funcional acorde con su disposición en el acino. Las mitocondrias, retículo endoplasmático rugoso y aparato de Golgi son más abundantes en la región periportal, mientras que el retículo liso, lisosomas y peroxisomas prevalecen en la perivenosa.

La diferente susceptibilidad al daño celular según la zonación afectada ayuda a comprender la patogenia de algunas enfermedades hepáticas. La zona periportal es más susceptible a procesos como la inflamación, mientras que la zona perivenosa suele presentar una afectación inicial predominante en toxicidad inducida por fármacos, acúmulo de metabolitos endógenos, o el aumento de lipogénesis experimentada en la esteatosis hepática.

Palabras clave: acino hepático, zonación hepática, patología hepática, metabolismo hepático.

ABSTRACT

The liver is a key organ for maintaining the body's homeostasis, with its metabolic activity distributed in zonal pattern within the hepatic acinus. Its structural organization is defined by the oxygen gradient it receives, and the metabolic activity based on enzymatic expression. Proximity to the venous axes determines the major differences. The zone surrounding the portal areas shows higher activity in gluconeogenesis, beta-oxidation and protein synthesis, whereas the area adjacent to the central vein is more specialized in glycolysis, lipogenesis and xenobiotic metabolism.

The morphology and distribution of hepatocyte organelles reflect a functional adaptation according to their position within the acinus. Mitochondria, rough endoplasmic reticulum and Golgi apparatus are more abundant in the periportal region, while smooth endoplasmic reticulum, lysosomes and peroxisomes prevail in the perivenous region.

The varying susceptibility to cellular injury depending on the affected zone provides insights into the pathogenesis of certain liver diseases. The periportal zone is more vulnerable to conditions such as inflammation, whereas the perivenous zone is typically more affected by early stages of drug-induced toxicity, accumulation of endogenous metabolites or increased lipogenesis as seen in hepatic steatosis.

Key words: liver acinus, liver zonation, liver pathology, liver metabolism.

1. OBJETIVOS

La zonación hepática mantiene una correlación funcional con el metabolismo del órgano en condiciones fisiológicas, basado fundamentalmente en la dotación enzimática del hepatocito y la distribución del aporte vascular del acino, con el objeto de contribuir al mantenimiento de la homeostasis corporal. En este estudio de revisión se pretende alcanzar un mejor conocimiento sobre las implicaciones morfofuncionales del acino hepático mediante:

- La comprensión de la importancia de la zonación hepática en condiciones fisiológicas y las alteraciones que se producen en ella durante algunos procesos patológicos.
- La exposición de las manifestaciones clínicas y asociación fisiopatológica de algunas enfermedades características según su localización en el acino.

2. METODOLOGÍA

Se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica basada tanto en libros de texto de histología funcional y fisiología médica como en artículos y actas publicados en PubMed y diversas editoriales. La búsqueda en PubMed se ha acotado a publicaciones en inglés o español preferentemente de los últimos 10 años. Las palabras clave utilizadas como referencia han sido “liver acinus”, “liver zonation”, “liver pathology”, “liver metabolism”. Se han incluido artículos de revisión, ensayos clínicos y metaanálisis sobre dicha temática con independencia de que el estudio se hubiera realizado en humanos o animales.

La información obtenida ha sido filtrada por la descripción del acino desde un punto de vista estructural, funcional y molecular; así como el comportamiento fisiológico y repercusión de sus zonaciones en la valoración de diferentes patologías hepáticas.

La búsqueda inicial fue aproximadamente de 150 documentos. Tras una primera criba por título y resumen, se descartaron alrededor de 70 de estos archivos por no estar directamente relacionados con el tema o por presentar información redundante. Posteriormente se excluyeron aquellos no accesibles al texto completo de forma gratuita, lo que redujo el número total a 49 fuentes bibliográficas. En algunos casos, se han tenido en cuenta publicaciones anteriores al periodo de estudio si aportaban algún detalle conceptual o aclaratorio relevante.

3. INTRODUCCIÓN

3.1. Anatomía macroscópica del hígado

El hígado es un órgano digestivo con funciones glandulares de ubicación abdominal. Su consistencia es firme y su peso varía en función de factores como el volumen sanguíneo, edad, sexo o índice de masa corporal (1).

Su aparato ligamentario fija y facilita la relación de la víscera con las estructuras adyacentes. Su superficie está cubierta por peritoneo a modo de epitelio simple plano, a excepción de su cara posterior, que descansa sobre la cápsula de Glisson (2) compuesta por un tejido conectivo denso irregular constituido de colágeno y fibras elásticas. Este tejido participa en la diferenciación estructural del parénquima en lobulillos al tiempo que rodea las estructuras vasculares y biliares del hilio aportando protección.

La segmentación hepática establece una división del parénquima en unidades de interés clínico más allá de la división anatómica. Una de las más conocidas fue descrita por Couinaud en base a la distribución de los vasos y conductos que recorren el hígado, principalmente las ramas de la vena porta. Están descritos ocho segmentos, enumerados en el sentido de las agujas del reloj, como se puede observar en la Figura 1 (3, 4).

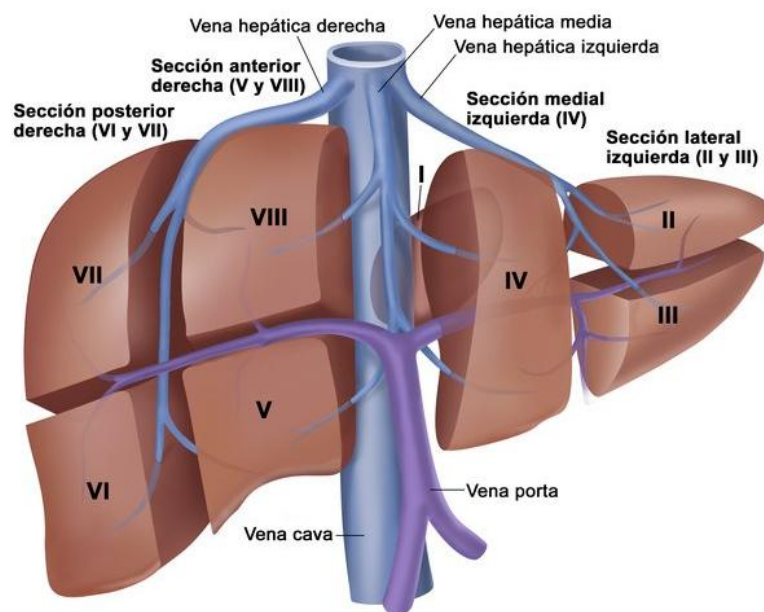


Figura 1. Representación gráfica de la segmentación hepática descrita por Couinaud. Con flechas señaladas los vasos del sistema porta y cava (47).

En cuanto a la circulación, podemos decir que el hígado es un órgano peculiar, ya que su aporte sanguíneo y de oxígeno se realiza por una arteria y una vena. La arteria hepática, rama del tronco celiaco, es la encargada de la irrigación del 20-25% de la sangre y el 50% del oxígeno a partir de sus ramificaciones en arterias lobulillares e intralobulillares.

La otra mitad del oxígeno es aportado por la vena porta. Este vaso lleva la mayor parte de sangre (75-80%), que proviene de la circulación esplácnica. Es una vena sin valvas con función de transporte de productos absorbidos y de desecho (1).

El hilio hepático se continúa con el ligamento hepatoduodenal que contiene la arteria hepática en su vertiente izquierda, la vía biliar a la derecha y la vena porta en un plano posterior, como principales elementos constituyentes de la triada hepática.

Esta triada participa en la llegada de sangre arterial y venosa hasta los sinusoides hepáticos donde se produce la mezcla de los dos tipos de circulación. De ahí drena en una vena centrolobulillar que, a través de una vena sublobulillar, terminará en la vena hepática y así hasta alcanzar la vena cava inferior, donde culmina todo el retorno venoso de este órgano.

La vía biliar es un circuito encargado de transportar la bilis producida en el hígado hasta el duodeno a través del esfínter de Oddi para facilitar el metabolismo graso. Los canalículos biliares intrahepáticos convergen en el conducto hepático común que, sumado al cístico, forma el conducto colédoco. La vesícula biliar es el órgano responsable de acumular bilis sintetizada por el hígado y secretarla al sistema digestivo (2, 5).

El hígado es responsable de numerosas funciones vitales para el organismo, lo que le da la característica de órgano exo- y endocrino. Sin embargo, no es un órgano homogéneo en cuanto al metabolismo, ya que sus funciones varían en las diferentes zonaciones hepáticas, dada la variabilidad de organelas y aporte de oxígeno de los hepatocitos. Podemos clasificar sus funciones en apartados concretos según su intención (2, 6).

Por un lado, este órgano participa en el metabolismo de los principios inmediatos, carbohidratos, lípidos y proteínas. La heterogeneidad funcional permite al órgano el desempeño de actividades sinérgicas y opuestas en función de las necesidades para la homeostasis, como son la glucólisis y gluconeogénesis, síntesis de lipoproteínas, colesterol, triglicéridos y beta-oxidación de ácidos grasos y, en cuanto a las proteínas, la transaminación y desaminación de aminoácidos y síntesis de urea a partir de amoníaco. Además, el hígado también se encarga del metabolismo de depuración de toxinas, hormonas y otras sustancias, así como fármacos (7, 8, 9).

Por otro lado, se encarga también de la síntesis de proteínas plasmáticas: albúmina, factores de coagulación y proteínas transportadoras, entre ellas, transferrina, ceruloplasmina y lipoproteínas (7).

En referencia a sus funciones endocrinas, es responsable del almacenamiento de proteínas liposolubles como diferentes vitaminas: A, D y B12 entre otras (9).

3.2. Unidades funcionales hepáticas

El parénquima hepático puede ser organizado a nivel morfológico en varios modelos convencionales que pretenden correlacionar su estructura y función.

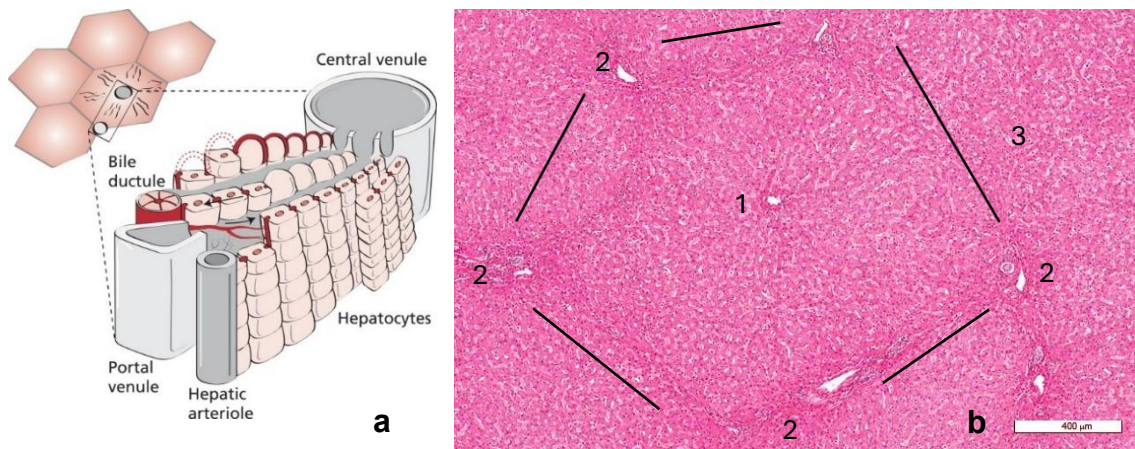


Figura 2. A) Esquema de la organización hepatocitaria entre las venas centrolobulillares y el espacio porta (10). B) Imagen histológica HE de un corte del tejido hepático que muestra un lobulillo hepático clásico. 1: vena centrolobulillar, 2: espacios porta y 3: tabiques interlobulillares (48).

La unidad morfofuncional hepática clásica es el lobulillo hepático. Consiste en una estructura hexagonal formada por láminas de hepatocitos anastomosadas. Las aristas unen los espacios porta, formados por un tejido conjuntivo laxo por el que discurren una rama de la arteriola hepática, otra procedente de la vena porta y un conductillo biliar, formando la triada portal (6). En el centro del lobulillo se encuentra la vena centrolobulillar, a la que drenan los sinusoides hepáticos en sentido centrípeto, como se muestra en la Figura 2 (10).

Su descripción histológica permite un acercamiento a la organización estructural del parénquima, pero carece de una significación práctica desde el punto de vista funcional.

El lobulillo portal, por otra parte, se representa como una estructura triangular, centrada por la triada portal y cuyos vértices están constituidos por venas centrolobulillares. Esta distribución refleja la función exocrina del hígado al considerar la secreción biliar de tres lobulillos hepáticos.

El acino hepático fue descrito por Rappaport como unidad funcional en el siglo pasado a partir de estudios experimentales en sujetos sometidos a inanición (11). Consiste en una estructura romboidal cuyo eje mayor es una línea imaginaria entre dos venas centrolobulillares cercanas y el eje menor une dos espacios porta. Su desarrollo se llevó a cabo a partir de la teoría de la microcirculación sanguínea del espacio porta a la vena centrolobulillar y la bilis fluyendo en el sentido contrario, lo cual ha permitido no solo una valoración de la función exocrina de dos lobulillos, sino también una mejor apreciación funcional del parénquima en su conjunto a través de la repercusión celular siguiendo la dirección del aporte sanguíneo. Esta concepción funcional ha permitido diferenciar tres zonas acinares con implicaciones fisiológicas y patológicas:

- Zona 1 o periportal, la que más sangre y nutrientes recibe.
- Zona 2 o intermedia.
- Zona 3 o pericentral (perivenosa), siendo esta última la menos irrigada y, por tanto, más susceptible de lesiones isquémicas.

La importancia de esta descripción no solo reside en la diferencia estructural o vascular, sino en la funcionalidad metabólica y susceptibilidad al daño de los hepatocitos según la zona implicada.

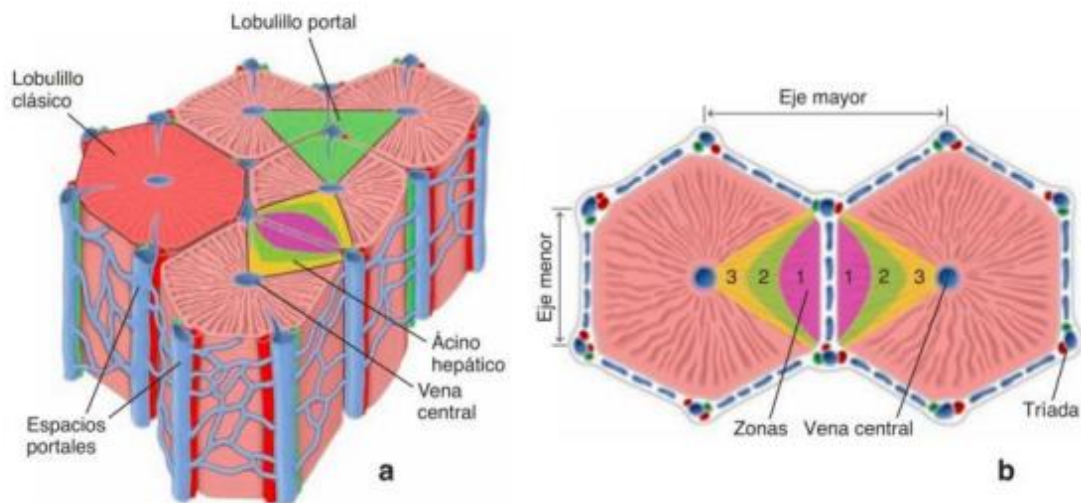


Figura 3. A) Representación de los tres grupos funcionales más importantes del hígado. En color rojo el lobulillo hepático con forma hexagonal y espacios porta en sus vértices alrededor de la vena centrolobulillar. En color verde se representa el lobulillo portal centrado por un espacio porta y en sus vértices venas centrolobulillares. Por último, el acino hepático está representado con varios colores, divididos en zona 1 en morado, zona 2 en verde y zona 3 en amarillo. B) El acino hepático y distribución en las diferentes zonaciones: periportal (zona 1), intermedia y pericentral (zona 3) (49).

3.3. Histología funcional hepatocitaria

La célula funcional endocrina y exocrina del hígado es el hepatocito. Su organización estructural se basa en láminas anastomosadas del grosor de una célula separadas por sinusoides, a modo de canales vasculares. Están revestidos de un endotelio fenestrado y discontinuo para la facilitación del intercambio de nutrientes. Los hepatocitos están separados del torrente vascular por el espacio perisinusoidal de Disse, formado característicamente por fibras reticulares que modulan el estroma del órgano. Presenta una localización estratégica que permite la conformación de un microambiente en el que se facilita el intercambio metabólico entre los hepatocitos y el plasma sanguíneo contribuyendo también a la formación de la linfa hepática. En el seno de este espacio se encuentran las células estrelladas de Ito, implicadas no sólo en el almacenamiento de la vitamina A sino también en funciones de regeneración hepatocitaria (5, 12).

El hepatocito es una célula grande de morfología poligonal con características nucleares y citoplasmáticas propias de una intensa actividad metabólica. Su organización espacial se basa en un dominio lateroapical, enfrentado a los canalículos biliares con función de sellado y otro basocelular, con abundantes microvellosidades que ocupan el espacio de Disse para aumentar la superficie de exposición celular.

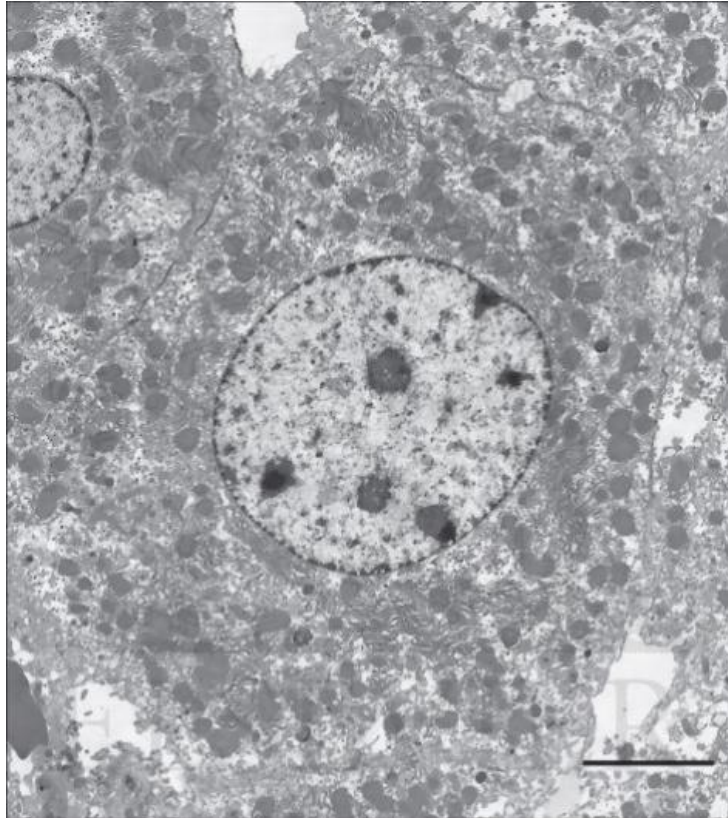


Figura 4. Microscopía electrónica de un hepatocito en la que se aprecia el núcleo en posición central y un citoplasma rico en mitocondrias, RER y complejos de Golgi. El vaso situado en la región inferior-derecha corresponde a un sinusoide hepático (13).

El citoplasma hepatocitario está compuesto por una serie de organelas distribuidas estratégicamente según sus funciones metabólicas. Es esencial conocer las características de cada orgánulo y su localización para comprender su implicación en diferentes patologías hepáticas.

El retículo endoplasmático rugoso (RER) es una red interconectada de túbulos, vesículas y cisternas distribuida por todo el citoplasma. Prevalece en la zona periportal. Gran parte de su superficie está rodeada de ribosomas, donde se sintetizan proteínas de consumo tanto intra como extracelular. Las proteínas que se forman en mayor volumen son las proteínas plasmáticas, destacando la albúmina, factores de coagulación, factores de crecimiento de la circulación y proteínas de transporte hormonal. Además, se genera la parte proteica de las lipoproteínas (6, 12).

La albúmina es la proteína más abundante del torrente sanguíneo y, por ende, esencial en la homeostasis del organismo. Está implicada directamente en la presión oncótica, influyendo en el equilibrio hídrico y electrolítico. Por tanto, una reducción de esta molécula conlleva desequilibrios del medio intra y extracelular que se traducen en la aparición de edema y ascitis.

El retículo endoplasmático liso (REL) es similar al RER, con el que se continúa, pero sin ribosomas. Sus funciones principales residen en el metabolismo de carbohidratos (glucogenólisis), lipídico, biliar y de degradación de sustancias dependientes del citocromo P₄₅₀.

La degradación de glucógeno en glucosa-6-fosfato se realiza mediante la enzima glucosa-6-fosfatasa que, al salir al torrente sanguíneo, tornará en glucosa, primordial para el control de la glucemia. Por ello, el REL suele estar localizado en vecindad de los agregados de moléculas de glucógeno, con cierta preferencia en la zona periportal.

Por otra parte, la síntesis de lípidos, siendo una de las funciones más importantes del hígado, está íntimamente relacionada con esta organela. Es responsable de la síntesis de la parte lipídica de las lipoproteínas, de la producción de hormonas esteroideas y de ácidos biliares. La lipogénesis prevalece en la zona pericentral, por lo que también cabe encontrar esta organela en los hepatocitos perivenosos.

En cuanto a la degradación de fármacos, alcohol y diversos productos metabólicos nocivos, sabemos que el REL posee en su membrana enzimas detoxificantes, como son las oxigenasas, que oxidan los compuestos hidrófobos convirtiéndolos en hidrófilos para favorecer su excreción. Además, también está presente en su membrana el sistema enzimático citocromo P₄₅₀, decisivo para esta función y también especialmente frecuente en las células perivenosas (12, 14).

Las mitocondrias se encuentran en abundante cantidad debido a las necesidades energéticas de los hepatocitos, sobre todo en la zona 1, aunque presentan una distribución variable según la actividad metabólica de la célula en determinadas circunstancias.

El aparato de Golgi consiste en un complejo de 4-6 cisternas apiladas con forma de platillo rodeadas por membrana. Las proteínas sintetizadas en el retículo endoplasmático rugoso se transportan al aparato de Golgi dentro de vesículas de revestimiento. Aquí se lleva a cabo la modificación, transporte y empaquetamiento de algunas proteínas y moléculas, como la glucosilación de la albúmina, factores de coagulación y sustancias lipídicas, especialmente de muy baja densidad (VLDL) (12). Las VLDL pueden localizarse en dilataciones de los extremos de las cisternas de este orgánulo a modo de granulación con cierta electrodensidad (15).

Esta organela también participa en la degradación de sustancias tóxicas o envejecidas a través de su participación en la síntesis de lisosomas gracias al poder detoxificante de su contenido enzimático. Esta característica hace que se pueda localizar con mayor frecuencia en la región pericentral.

Los peroxisomas son orgánulos rodeados de membrana imprescindibles para el metabolismo de lípidos y la protección celular frente a peróxidos y moléculas oxidativas perjudiciales que resultan especialmente abundantes en las células

de la región perivenosa. Pueden contener más de 50 enzimas diferentes como las oxidasas y las catalasas (16).

Las oxidasas son enzimas encargadas de la degradación de ácidos grasos (beta-oxidación) y la generación de H_2O_2 . Por otra parte, la catalasa descompone H_2O_2 en H_2O . Es un tetrámero de moléculas de apocatalasa formada dentro del peroxisoma a partir de la unión de un grupo hemo a cada monómero para evitar su salida perjudicial al citosol a través de la membrana (12, 17).

3.4. Adaptación morfofuncional del hepatocito en las zonaciones

Las variaciones morfológicas presentes en los hepatocitos sanos responden al grado de especialización funcional que presentan en cada zonación hepática.

La actividad metabólica de las zonaciones no es un proceso estático, sino que está sujeto al efecto de la diferente concentración de biomoléculas, citocinas y oxígeno sobre la expresión génica de la composición enzimática de cada hepatocito según la zona correspondiente que ocupa en el acino. Esta variabilidad funcional dentro de la misma estirpe celular también se encuentra mediada por los requerimientos energéticos que demanda la célula para solventar las reacciones metabólicas que realiza.

Estos aspectos tienen gran importancia en su variación metabólica y funcional, además de su aplicación al conocimiento de diferentes patologías hepáticas.

Los hepatocitos periportales (zona 1), son los primeros en recibir sangre oxigenada (PO_2 : 60-65 mmHg) y rica en nutrientes, por lo que llevan a cabo numerosas de las funciones principales hepáticas; como se refleja en la tabla 1.

En la zona 2 el metabolismo es poco específico, representa una zona de transición entre las zonas 1 y 3. En cambio, las células de la zona 3 o hepatocitos pericentrales son las células más cercanas a la vena central y, por ello, con menor aporte de oxígeno y nutrientes.

De forma llamativa, las vías metabólicas que realizan funciones opuestas parecen seguir gradientes inversos para evitar interferencias y, por tanto, el desperdicio de la energía, mientras que las vías metabólicas que requieren una complementariedad, como la glucólisis y la lipogénesis, se localizan en la misma zona para permitir esta acción sinérgica.

La especialización de la función hepatocitaria expresada en la tabla anterior no es un proceso estandarizado mediado por regiones histológicas de referencia, sino que está sujeto a una variabilidad individual que también influye en las manifestaciones de las diferentes enfermedades implicadas y el tiempo que transcurre desde su origen hasta una expresión clínica avanzada. Además, a pesar de encontrar una especificidad en cada enfermedad, su evolución finalizará con la afectación conjunta de todas las zonas.

Desde un punto de vista fisiológico, la participación del hepatocito presenta matices en función del área zonal donde se ubique.

	Región periportal (ZONA 1)	Región perivenosa (ZONA 3)
Aporte vascular	PO2: 60-65 mmHg	PO2: 30-35 mmHg
Estructuras más desarrolladas	Mitocondrias, glucógeno	REL, Lisosomas, Peroxisomas
Especialización hepatocitaria	Neoglucogénesis Glucogenólisis Beta-oxidación de ácidos grasos Síntesis de colesterol Degradación de parte del amonio Cetogénesis Síntesis de proteínas	Glucólisis Lipogénesis Glucogenogénesis Síntesis de triglicéridos y lipoproteínas Síntesis de ácidos biliares Degradación de parte del amonio Síntesis de glutamina
Mayor afectación en	Enfermedades por depósito Hepatitis aguda	Insuficiencia cardíaca Intoxicación medicamentosa Infarto hepático

Tabla 1: Resumen de las diferentes características metabólicas y afectación de las regiones periportal y perivenosa. (9, 18, 19).

3.4.1. Metabolismo glucídico

El hígado desempeña un papel fundamental en la homeostasis de la glucosa. En el periodo postprandial, las células perivenosas captan el exceso de glucosa que es almacenada y convertida en glucógeno. Cuando los depósitos se saturan, la glucosa es convertida en lactato y trasladado a las células periportales, donde se convierte en glucógeno.

Durante el ayuno, en las células periportales, el glucógeno es convertido en glucosa mediante glucogenólisis. La gluconeogénesis se produce mediante la llegada de lactato a estas células (18, 20, 21).

En cuanto a la zonación de los hepatocitos con estas funciones, conocemos que la gluconeogénesis y glucogenólisis tienen lugar fundamentalmente en la zona periportal, cuyas células poseen un alto número de mitocondrias en relación con la demanda energética. Lo contrario ocurre en el caso de la glucólisis y glucogenogénesis, que acontece principalmente en las células pericentrales, al tener menor requerimiento energético (22).

En este proceso se conoce que las enzimas implicadas en cada proceso prevalecen en las células de cada zonación. En la zona periportal es fácil encontrar enzimas glucogénicas como glucosa-6-fosfatasa, mientras que enzimas glucolíticas como glucoquinasa prevalecen en la zona pericentral (23).

3.4.2. Metabolismo lipídico y secreción biliar

La utilización de los ácidos grasos en las mitocondrias como fuente de energía debería sugerir que las reacciones metabólicas de estas sustancias se realizaran de forma predominante en los hepatocitos periportales. Sin embargo, existe contrariedad y algunos estudios dicen que tanto la lipogénesis como la síntesis de triglicéridos, lipoproteínas (VLDL) y ácidos biliares tiene lugar preferentemente en la zona 3 (24). En esta zona es mayor la actividad de colesterol 7-alfa hidroxilasa, enzima encargada del primer paso de la síntesis de ácidos biliares (7, 21, 25).

La utilización de ácidos grasos para la obtención de energía (beta-oxidación de ácidos grasos) tiene lugar en mayor medida en los hepatocitos periportales. Esta teoría es apoyada por la presencia de actividad en estas células de carnitina palmitoiltransferasa-I y carnitina-acilcarnitina-translocasa, enzimas cuya función reside en la reacción comentada. Además, la cetogénesis, dependiente de Acetil-CoA (producido en la beta-oxidación), parece tener como ubicación también la misma zona (25, 26).

La síntesis de colesterol tiene lugar, también, en la zona periportal, donde las concentraciones de HMG-CoA reductasa, ATP citrato liasa y Acetil-CoA son mayores (25).

En cuanto a la zonación de los ácidos biliares, cabe mencionar que su síntesis es mayor en la zona periportal (existe un aumento de actividad de la enzima colesterol-7- α -hidroxilasa, encargada del primer paso de la síntesis de estas moléculas). Los ácidos biliares se dirigen hacia la zona perivenosa, donde se secretan a los canalículos biliares.

3.4.3. Metabolismo de aminoácidos y amonio

Los aminoácidos que llegan al hígado en función de la demanda se emplean para la síntesis de nuevas proteínas o son catabolizados mediante desaminación (21).

Esta síntesis proteica se lleva a cabo mediante un proceso de transaminación no restringido a una zona concreta del acino. No obstante, la mayoría del metabolismo proteico se realiza en los hepatocitos periportales, ya que es la zona en la que prevalece la captación de la mayoría de aminoácidos.

La degradación de amonio es una de las reacciones metabólicas con zonación más marcada que tiene lugar en el hígado. En la zona periportal se genera urea a partir de estas moléculas dada la mayor expresión de las enzimas necesarias (carbamoil fosfato sintetasa y argininas 1). Posteriormente, el amonio restante participa en la generación de glutamina, principalmente en la zona perivenosa, donde se encuentra aumentada la concentración de glutamina sintetasa. El ciclo finaliza con la llegada de glutamina a la zona periportal a través del torrente sanguíneo, donde volverá a ser transformada en urea (27).

3.4.4. Metabolismo energético y fosforilación oxidativa

Gran parte de la energía utilizada en el metabolismo hepático proviene de la oxidación de metabolitos de ácidos grasos, aminoácidos o, en menor medida, la glucosa del ciclo de Krebs. Estas reacciones se asientan en la membrana interna mitocondrial, donde reside la cadena de electrones (12).

Las mitocondrias predominan mayoritariamente en los hepatocitos periportales, donde mayor presión de oxígeno hay, lo que favorece la actividad oxidativa. En consecuencia, el gradiente ATP/ADP y la concentración de enzimas clave en la fosforilación oxidativa, como la succinato deshidrogenasa y la citocromo c oxidasa, también son más altos en estas células. Además, el pH en esta zona tiende a ser más alcalino, lo que favorece la eficiencia de la producción de ATP (28, 29).

3.4.5. Metabolismo xenobiótico

En los hepatocitos perivenosos es donde reside la mayor parte del metabolismo xenobiótico del hígado. Su función es ejercida principalmente por el citocromo P₄₅₀, cuyas enzimas participan en la monooxigenación y reacciones de fase II, incluyendo la conjugación mediante sulfuración o glucuronización de sustancias como fármacos, alcoholes, sustancias endógenas (21, 30).

Se ha demostrado que los ARNm de muchas enzimas metabolizadoras de xenobióticos se expresan de forma preferente en las células perivenosas. Sin embargo, algunas reacciones específicas como la sulfuraciones más probable que ocurra con más frecuencia en los hepatocitos periportales.

La importancia de la localización e intensidad de los procesos de detoxificación reside en contextos de toxicidad inducida por fármacos o acumulación de metabolitos endógenos, donde la distribución de las enzimas influye en la susceptibilidad tisular al daño (18).

3.4.6. Regulación de la zonación hepática

La regulación se realiza mediante diferentes vías de señalización que actualmente mantiene un estudio activo. Entre ellas, la más destacable es la vía de señalización Wnt/ β -catenina y su inhibidor, la proteína expresada por el gen APC. También existen otros mecanismos: Ha-RAS/MAPK, HGF, Hedgehog, HNF4 α , microARNs, etc (8, 31).

La vía Wnt/ β -catenina cobró tal importancia cuando se descubrió que las mutaciones que la activaban en situación de carcinoma hepatocelular provocaban un aumento de la señalización de los genes de la zona perivenosa. Posteriormente se llegó a la conclusión de que la molécula β -catenina regula positivamente a los genes de esta zona y es degradada por la proteína expresada por el gen APC, que prevalece regulando las células periportales (32).

El oxígeno, como ya comentamos, se distribuye de manera decreciente desde la zona 1 hasta la zona 3. De esta manera, regula la distribución de enzimas involucradas en el metabolismo mediante la expresión de factores de transcripción inducibles por hipoxia (HIF). Como su nombre indica, predominan

en la zona perivenosa y tiene importancia por los procesos metabólicos y patológicos con los que se asocian (33, 34).

A favor de esta teoría, se puede decir que los HIFs interactúan con las vías de señalización. Estas moléculas favorecen la supresión del gen APC y, por ende, un aumento de β -catenina en los hepatocitos perivenosos. En cuanto a su implicación en la patología, como se verá más adelante, se conoce que HIF-2 α participa en el desarrollo de esteatosis hepática al provocar la alteración de la β -oxidación de ácidos grasos, disminución de la expresión génica lipogénica y aumento de la capacidad de almacenamiento de lípidos. Este hecho hace que esta molécula sea identificada como una posible diana para el tratamiento de la enfermedad por hígado graso (25, 33).

4. RESULTADOS

La importancia del conocimiento de las características de cada zona reside en su aplicación en el estudio de la fisiopatología de las principales patologías hepáticas.

En la zona periportal (zona 1) encontramos más afectación en el caso de patologías como hepatitis virales, hepatitis autoinmune y enfermedades por depósito, ya sea de glucógeno, de cobre (enfermedad de Wilson) o hierro (hemocromatosis), por interferir con la fosforilación oxidativa, clásica de esta región.

Por otro lado, las patologías que afectan de una manera más específica a la zona 3 o pericentral serían la esteatosis (hígado graso) o NAFLD y, por su función en el metabolismo xenobiótico, las intoxicaciones medicamentosas. Además, también afecta más a esta zona, por su menor aporte de oxígeno, la hepatitis isquémica o la congestión hepática crónica de carácter venoso (como sucede en la insuficiencia cardíaca congestiva o la propia enfermedad venooclusiva hepática).

La hepatitis autoinmune es una enfermedad crónica inflamatoria del hígado caracterizada por la mediación de anticuerpos, hipergammaglobulinemia y hepatitis de interfase en la histología. La etiología es desconocida, pero se cree que involucra una interacción entre factores genéticos, ambientales y epigenéticos (35).

Los anticuerpos más reconocidos son los siguientes: autoanticuerpos antinucleares (ANA), anti-músculo liso (SMA) y anti-microsomales hepatorreñales tipo 1 (anti-LKM1) (35).

Esta patología puede involucrar diferentes zonas del acino hepático en su evolución. Sin embargo, la hepatitis de interfase, que es la característica histológica más representativa, afecta típicamente a la zona periportal (35, 36).

La zona periportal es rica en células presentadoras de antígenos y células T, lo que facilita la perpetuación de la respuesta inflamatoria autoinmune en esta zona (37).

La enfermedad por depósito de glucógeno tipo I (enfermedad de Von Gierke) o III, son glucogenosis hereditarias con afectación hepática.

En la glucogenosis tipo I encontramos una deficiencia de glucosa-6-fosfatasa que provoca una acumulación de glucógeno en el hígado. Principalmente afecta a las células periportales ya que es el lugar donde esta enzima ejerce su acción de lisis de glucógeno y gluconeogénesis (38).

La glucogenosis tipo III o enfermedad de Cori también degenera en el acúmulo de glucógeno por déficit de una enzima encargada de su metabolismo.

El depósito de glucógeno provoca una distensión de los hepatocitos, así como infiltración grasa y con el tiempo, el desarrollo de fibrosis (39).

La intoxicación farmacológica por paracetamol también genera alteraciones en la zonación hepática. Este principio es utilizado con frecuencia como analgésico y antipirético por la población general. Su metabolismo en dosis terapéuticas se realiza fundamentalmente (80-90%) mediante la conjugación con ácido glucurónico y sulfúrico y una menor parte (5-10%) del mismo se metaboliza gracias al citocromo P₄₅₀, responsable de numerosos procesos de metabolismo xenobiótico en el hígado (40, 41).

En situaciones de ingesta a dosis tóxicas (en adultos a partir de 7,5-8 gramos) se produce un aumento del metabolito N-acetil-p-benzoquinoneimida (NAPQI) por la vía CYP P₄₅₀, que en situaciones normales sería neutralizado con la unión a glutatión, perdiendo el efecto tóxico y produciendo ácido mercaptúrico y cisteína (42).

La sobredosis de paracetamol lleva a una disminución de los niveles de glutatión, provocando en sí un aumento de este metabolito (NAPQI), que se une a las proteínas celulares y produce una necrosis hepatocítica principalmente en la zona perivenosa, donde la tensión de oxígeno es menor y cuyos hepatocitos portan la maquinaria encargada de la detoxificación, especialmente Cyp2e1 y Cyp1a2 (42).

La esteatosis hepática metabólica es una enfermedad inflamatoria hepática crónica (MASLD, del inglés Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease), antiguamente conocida como esteatosis hepática no alcohólica o NAFLD, consistente en el acúmulo de triglicéridos en los hepatocitos causando fibrosis o, en casos extremos, cirrosis hepática (43).

Se ha observado un incremento de la lipogénesis, de la beta-oxidación y de la producción de VLDL en estos pacientes. Estas alteraciones también se pueden apreciar en pacientes obesos con hiperinsulinemia. Sin embargo, la principal etiología de esta enfermedad es el incremento de ácidos grasos libres como resultado de lipólisis del tejido adiposo. También puede deberse a la disminución de la expulsión de estos ácidos grasos, o a una mezcla de ambos procesos (8).

El depósito de triglicéridos en esta enfermedad clásicamente presenta una distribución basada en la zonación. Inicialmente la fibrosis prevalece en zonas perivenosas y, posteriormente, en etapas finales esta fibrosis avanza hacia la zona periportal (8).

El mecanismo por el que se produce no está completamente definido, por lo que se aceptan diferentes teorías. Uno de los motivos es el hecho de que la lipogénesis es mayor en la zona perivenosa, mientras que la β -oxidación prevalece en la zona periportal. Por otra parte, como se comentó en el apartado de *regulación*, el factor HIF-2 α altera la β -oxidación de ácidos grasos, disminución de la expresión génica lipogénica y aumento de la capacidad de almacenamiento de lípidos (8).

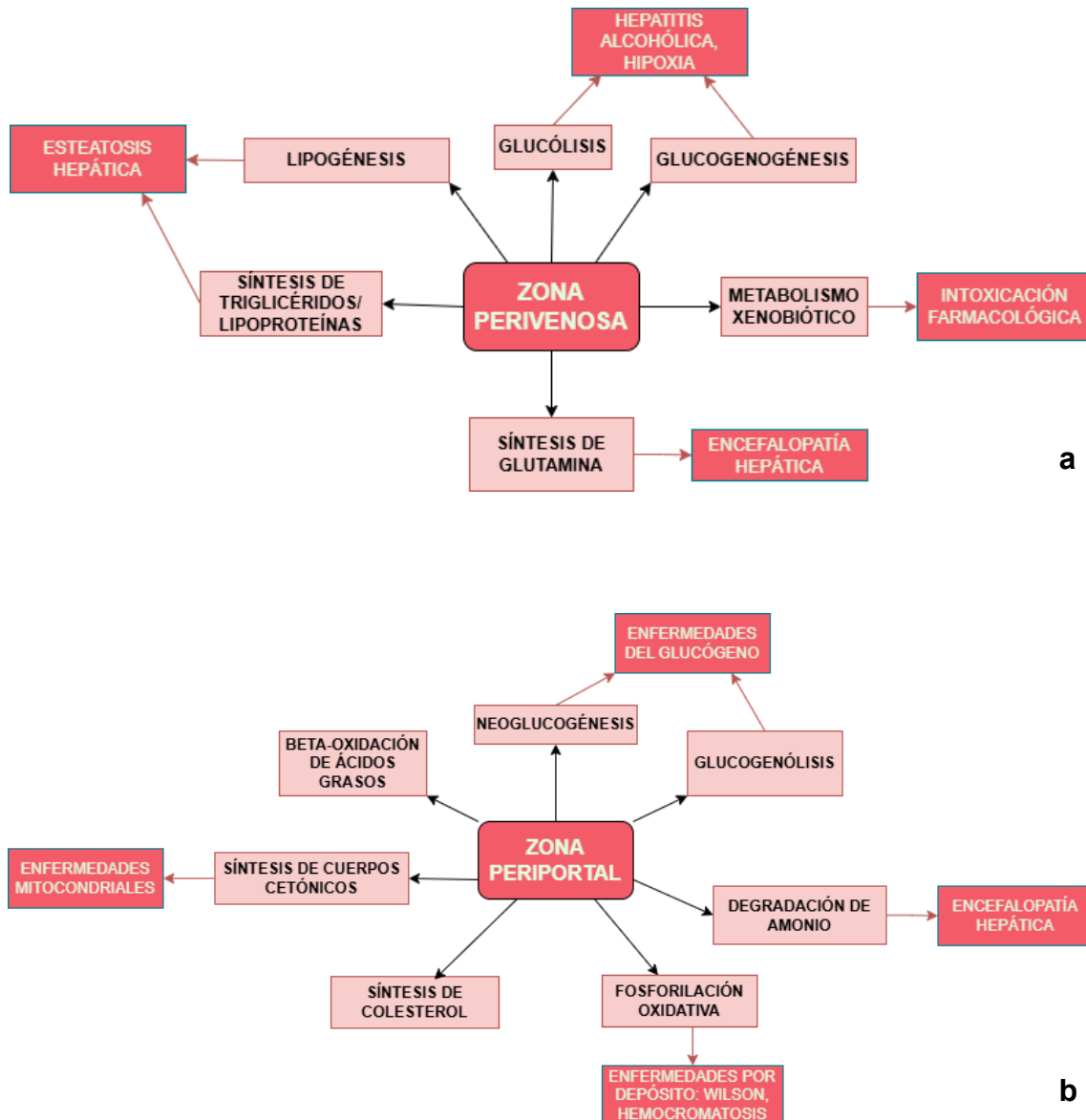


Figura 5. A) Esquema que correlaciona la zona perivenosa con sus funciones y, según la alteración, las enfermedades asociadas. B) Representación de la zona periportal, sus funciones y las patologías relacionadas. Fuente: elaboración propia.

5. DISCUSIÓN

El estudio de la zonación hepática en los últimos años ha evolucionado hasta permitirnos conocer con precisión la zonación de diferentes rutas metabólicas como el metabolismo glucídico. Sin embargo, aún existe incertidumbre en otras rutas como la lipídica o la degradación del amonio, donde se aceptan variabilidades en su zonación.

Por otro lado, aspectos como la regulación de la zonación mediante el gradiente de oxígeno o vías de señalización (vía Wnt/ β -catenina) está siendo investigados en la actualidad. Estas vías son actualmente dianas terapéuticas prometedoras, por lo que son claves en las líneas de investigación. Por ejemplo, se están desarrollando modelos experimentales con técnicas de modulación de la zonación hepática en los que el bloqueo de la vía Wnt mediante vectores de adenovirus estimularía un fenotipo periportal en los hepatocitos (44). Este enfoque podría ser útil en aquellos estados patológicos en los que se desdiferencia esta zona por pérdida celular o de la función, como es el caso de la cirrosis hepática.

Asimismo, sería interesante considerar en futuras investigaciones el papel de diferentes variables biológicas como las hormonas sexuales o el ritmo circadiano. Estudios recientes han comenzado a investigar acerca de la influencia de los niveles de estrógenos o andrógenos en la expresión génica zonal, lo cual supondría un avance significativo en el conocimiento de las diferencias atribuidas al sexo del paciente (45). Del mismo modo, el ritmo circadiano influye en la variación de las rutas metabólicas a lo largo del día, lo que sugiere que la zonación es una entidad dinámica y no estática (46).

Desde una perspectiva personal, esta revisión me ha permitido llegar a la conclusión que, pese a los avances, el conocimiento de la zonación hepática sigue estando fragmentado. Además, pienso que la aplicación clínica humana se encuentra limitada ya que muchos de los hallazgos provienen de modelos animales o in vitro. De todos modos, valoro que es un campo de investigación fascinante y muy prometedor en el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de las patologías hepáticas.

6. CONCLUSIONES

- El hígado es un órgano abdominal responsable de numerosas funciones implicadas en mantener la homeostasis del organismo.
- Su clasificación estructural ha ido evolucionando desde una descripción simplemente morfológica a implicaciones funcionales.
- La zonación hepática se basa en las diferencias metabólicas y estructurales de tres áreas que definen el acino hepático.
- La morfología celular de los hepatocitos y distribución de orgánulos varía según su zonación, para una mejor adaptación estructural a la función metabólica.
- La regulación del acino hepático se lleva a cabo principalmente por el gradiente de oxígeno entre la zona 1 y 3, así como la acción de diferentes vías de señalización.
- La zonación hepática está íntimamente relacionada con la patogenia de alteraciones metabólicas, hipoxémicas e inflamatorias.
- Su estudio puede asegurar una nueva diana en el diagnóstico y tratamiento de diferentes enfermedades con afectación hepática.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Sibulesky L. Anatomía normal del hígado. Clin Liver Dis (Hoboken) [Internet]. 2013 Sep 1 [cited 2025 Feb 12];2(Suppl 4):S61Š. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6519334/>
2. García Porrero JA, Hurlé JM. Anatomía Humana. 2nd ed. Editorial médica Panamericana; 2021. 405–417 p.
3. Manterola C, Del Sol M, Ottone N, Otzen T. Anatomía Quirúrgica y Radiológica del Hígado. Int J Morphol. 2017;35(4):1525–39.
4. M. R. Agur A, F. Dalley A. Grant's Atlas of Anatomy. 9th ed. Panamericana; 2004. 146–162 p.
5. Roberts MS, Magnusson BM, Burczynski FJ, Weiss M. Enterohepatic Circulation. Clinical Pharmacokinetics 2002 41:10 [Internet]. 2012 Sep 13 [cited 2025 Feb 24];41(10):751–90. Available from: <https://link.springer.com/article/10.2165/00003088-200241100-00005>
6. L. Kierszenbaum A, L. Tres L. Histología y Biología Celular. Introducción a la anatomía patológica. 4th ed. Elsevier; 2016. 540–554 p.
7. E. Hall J, E. Hall M. Guyton y Hall. Tratado de fisiología médica. 14th ed. Barcelona: Elsevier; 2021. 871–883 p.
8. Hijmans BS, Grefhorst A, Oosterveer MH, Groen AK. Zonation of glucose and fatty acid metabolism in the liver: Mechanism and metabolic consequences. Biochimie. 2014 Jan 1;96(1):121–9.
9. Trefts E, Gannon M, Wasserman DH. The liver. Curr Biol [Internet]. 2017 Nov 6 [cited 2024 Nov 19];27(21):R1147. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5897118/>
10. Juza RM, Pauli EM. Clinical and surgical anatomy of the liver: A review for clinicians. Clinical Anatomy [Internet]. 2014 Jul 1 [cited 2025 Feb 18];27(5):764–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ca.22350>
11. Paris J, Henderson NC. Liver zonation, revisited. Hepatology [Internet]. 2022 Oct 1 [cited 2024 Dec 19];76(4):1219. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9790419/>
12. O´Dowd G, Bell S, Wright S. Wheater. Histología funcional: Texto y Atlas en color. 7th ed. Elsevier; 2014.
13. Electron Micrograph of a Hepatocyte and Its Relationship to Surrounding Structures [Internet]. [cited 2025 Mar 2]. Available from: <https://www.netterimages.com/electron-micrograph-of-a-hepatocyte-and-its-relationship-to-surrounding-structures-unlabeled-histology-14462.html>
14. Cornejo R, Garrido O, Bustamante C, Muñoz M. El Retículo Endoplasmático Liso en Hepatocitos Estimulados con Distintas Dosis de Láser Infrarrojo. International Journal of Morphology [Internet]. 2014 [cited 2025 Mar 3];32(3):1009–14. Available from: https://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0717-95022014000300042&script=sci_abstract
15. Bamberger MJ, Lane MD. Possible role of the Golgi apparatus in the assembly of very low density lipoprotein. Proc Natl Acad Sci U S A [Internet]. 1990 [cited 2025 Mar 11];87(7):2390–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2181435/>

16. B-oxidación peroxisomas y glioxisomas [Internet]. [cited 2025 Mar 10]. Available from: <https://biomodel.uah.es/model2/lip/acgr-b-oxidacion-peroxi.htm>
17. Bajdzienko J, Bremm A. Mammalian pexophagy at a glance. *J Cell Sci*. 2024;137(9).
18. Braeuning A, Ittrich C, Köhle C, Hailfinger S, Bonin M, Buchmann A, et al. Differential gene expression in periportal and perivenous mouse hepatocytes. *FEBS J* [Internet]. 2006 Nov [cited 2025 Jan 16];273(22):5051–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17054714/>
19. Jungermann K, Kietzmann T. Zonation of parenchymal and nonparenchymal metabolism in liver. *Annu Rev Nutr* [Internet]. 1996 [cited 2025 Jan 16];16:179–203. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8839925/>
20. Hijmans BS, Grefhorst A, Oosterveer MH, Groen AK. Zonation of glucose and fatty acid metabolism in the liver: Mechanism and metabolic consequences. *Biochimie*. 2014 Jan 1;96(1):121–9.
21. Jungermann K, Kietzmann T. Zonation of parenchymal and nonparenchymal metabolism in liver. *Annu Rev Nutr* [Internet]. 1996 [cited 2024 Dec 19];16:179–203. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8839925/>
22. Tosh D, Alberti KGMM, Agius L. Glucagon regulation of gluconeogenesis and ketogenesis in periportal and perivenous rat hepatocytes. Heterogeneity of hormone action and of the mitochondrial redox state. *Biochemical Journal* [Internet]. 1988 Nov 15 [cited 2025 Mar 28];256(1):197–204. Available from: </biochemj/article/256/1/197/36592/Glucagon-regulation-of-gluconeogenesis-and>
23. Jungermann K. Dynamics of zonal hepatocyte heterogeneity. Perinatal development and adaptive alterations during regeneration after partial hepatectomy, starvation and diabetes. *Acta Histochem Suppl*. 1986 Jan 1;32:89–98.
24. Katz Nr, Fischer W, Giffhorn S. Distribution of enzymes of fatty acid and ketone body metabolism in periportal and perivenous rat-liver tissue. *Eur J Biochem*. 1983;135(1):103–7.
25. Schleicher J, Tokarski C, Marbach E, Matz-Soja M, Zellmer S, Gebhardt R, et al. Zonation of hepatic fatty acid metabolism — The diversity of its regulation and the benefit of modeling. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*. 2015 May 1;1851(5):641–56.
26. Guzman M, Castro J. Zonation of fatty acid metabolism in rat liver. *Biochemical Journal* [Internet]. 1989 Nov 15 [cited 2025 Mar 28];264(1):107–13. Available from: </biochemj/article/264/1/107/24968/Zonation-of-fatty-acid-metabolism-in-rat-liver>
27. Cagle Phillip T. *Molecular Pathology of Liver Diseases*. 2nd ed. Monga Satdarshan P. S, editor. Vol. 5. 2010.
28. Savoca M, Takemoto K, Hu J, Li L, Jacob Kendrick B, Zhong Z, et al. MitoTracker Red for isolation of zone-specific hepatocytes and characterization of hepatic sublobular metabolism. *BiochemBiophys Res Commun*. 2024 Nov 26;735:150457.
29. Wilson DF, Harrison DK, Vinogradov SA. Oxygen, pH, and mitochondrial oxidative phosphorylation. *J Appl Physiol* [Internet]. 2012 Dec 15 [cited 2025 Apr 16];113(12):1838–45. Available from: <https://journals.physiology.org/doi/10.1152/jappphysiol.01160.2012>

30. Oinonen T, Lindros KO. Zonation of hepatic cytochrome P-450 expression and regulation. *Biochem J*. 1998;329:17–35.
31. Kietzmann T. Metabolic zonation of the liver: The oxygen gradient revisited. *Redox Biol* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2025 Mar 18];11:622. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5257182/>
32. Benhamouche S, Decaens T, Godard C, Chambrey R, Rickman DS, Moinard C, et al. ApcTumor Suppressor Gene Is the “Zonation-Keeper” of Mouse Liver. *Dev Cell*. 2006 Jun 1;10(6):759–70.
33. Rankin EB, Rha J, Selak MA, Unger TL, Keith B, Liu Q, et al. Hypoxia-Inducible Factor 2 Regulates Hepatic Lipid Metabolism. *Mol Cell Biol* [Internet]. 2009 Aug 1 [cited 2025 Mar 18];29(16):4527. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2725738/>
34. Kietzmann T. Liver Zonation in Health and Disease: Hypoxia and Hypoxia-Inducible Transcription Factors as Concert Masters. *International Journal of Molecular Sciences* 2019, Vol 20, Page 2347 [Internet]. 2019 May 11 [cited 2025 Jan 22];20(9):2347. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/9/2347/htm>
35. Sirbe C, Simu G, Szabo I, Grama A, Pop TL. Pathogenesis of Autoimmune Hepatitis—Cellular and Molecular Mechanisms. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2025 Apr 20];22(24):13578. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8703580/>
36. Webb GJ, Hirschfield GM, Krawitt EL, Gershwin ME. Cellular and Molecular Mechanisms of Autoimmune Hepatitis. *Annu Rev Pathol* [Internet]. 2018 Jan 24 [cited 2025 Apr 20];13:247–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29140756/>
37. Vergani D, Mieli-Vergani G. Aetiopathogenesis of autoimmune hepatitis. *World Journal of Gastroenterology : WJG* [Internet]. 2008 [cited 2025 Apr 20];14(21):3306. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2716585/>
38. Özen H. Glycogen storage diseases: New perspectives. *World Journal of Gastroenterology : WJG* [Internet]. 2007 May 14 [cited 2025 Apr 24];13(18):2541. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4146814/>
39. Esquemas de patología - Enfermedades por almacenamiento de glucógeno [Internet]. [cited 2025 Apr 24]. Available from: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/liverglycogenstoragedisease.html?utm>
40. Fernández García-Abril C, Benito Gutiérrez M. Intoxicación por paracetamol. [cited 2025 Jan 20]; Available from: www.aeped.es/protocolos/
41. Herrera S, Notejane M, Valdez M, Juanena C, García L, Prego J, et al. Intoxicación intencional por paracetamol en adolescentes. Un problema de salud creciente. A propósito de un caso. *ArchPediatriUrug* [Internet]. 2023 [cited 2025 Jan 20];94(2):309. Available from: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-12492023000301309&lng=es&nrm=iso&tlng=es
42. Lee WM. Acetaminophen (APAP) hepatotoxicity—Isn’t it time for APAP to go away? *J Hepatol*. 2017 Dec 1;67(6):1324–31.
43. Idilman IS, Ozdeniz I, Karcaaltincaba M. Hepatic Steatosis: Etiology, Patterns, and Quantification. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*. 2016 Dec 1;37(6):501–10.

44. Goel C, Monga SP, Nejak-Bowen K. Role and Regulation of Wnt/ β -Catenin in Hepatic Perivenous Zonation and Physiological Homeostasis. *Am J Pathol* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2025 Apr 28];192(1):4-17. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002944021004326?via%3Dihub>
45. Goldfarb CN, Karri K, Pyatkov M, Waxman DJ. Interplay between GH-regulated, Sex-biased Liver Transcriptome and Hepatic Zonation Revealed by Single-Nucleus RNA Sequencing. *Endocrinology (United States)* [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2025 May 21];163(7). Available from: <https://doi.org/10.1210/endocr/bqac059>
46. Guan D, Lazar MA. Circadian regulation of gene expression and metabolism in the liver. *Semin Liver Dis* [Internet]. 2022 May 1 [cited 2025 May 21];42(2):113. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9806798/>
47. Secciones del Hígado (Hepatic Sections): Image Details - NCI Visuals Online [Internet]. [cited 2025 May 9]. Available from: <https://visualsonline.cancer.gov/details.cfm?imageid=13038&utm>
48. Universidad de Zaragoza. Dr. P. Contamina. Atlas de histología [Internet]. 2016 [cited 2025 May 9]. Available from: <http://wzar.unizar.es/acad/histologia/inicio.html>
49. Ross MichaelH, Wojciech P. Histología. Texto y Atlas color con Biología Celular y Molecular. 5th ed. Panamericana; 2008.

8. AGRADECIMIENTOS

Me gustaría agradecer a mis tutores Víctor Ovejero e Íñigo Casafont, por su confianza y dedicación en los últimos meses. También a la Universidad de Cantabria, por la formación recibida y experiencias vividas en estos seis años.

A mi familia, por cuidarme y acompañarme en los momentos difíciles.

Y, por último, a mis amigos, porque sin ellos no habría sido lo mismo. Gracias por hacer de este camino uno mucho más fácil.